Über

Hämochromatose

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

Hohen medicinischen Fakultät

der

Königl. Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt von

Leo Appelbaum

approb. Arzt

aus Berlin.

ACAD. CHIRURG. BERL.

WÜRZBURG.

Paul Scheiner's Buchdruckerei (Dominikanergasse 6).

1900.

Referent:

Herr Geheimrat Prof. Dr. Ritter v. Rindfleisch.

Seinen

LIEBEN ELTERN

in

Dankbarkeit

gewidmet.

Es ist der wissenschaftlichen Medizin eine schon längst bekannte Thatsache, dass innerhalb eines Blutergusses, mag er ins Bindegewebe oder in Körperhöhlen erfolgen, sämtliche Blutelemente ihren Untergang erleiden; ebenso ist es bekannt, dass alle, mit einem chronischen Siechtum einhergehenden Erkrankungen von einem fortschreitenden Zerfall roter Blutkörperchen innerhalb der Gefässbahn begleitet sind. Jedoch ist die Frage, was mit diesen abgestorbenen Gebilden geschieht, wohin sie gelangen und ob ihre Resorption Veränderungen an innern Organen hervorruft, erst recht spät aufgeworfen und beantwortet worden. Erst *Tillmanns*[1]) und vor ihm *Orth*[2]) haben auf eigentümliche braune Verfärbungen aufmerksam gemacht, die sie im Anschluss an traumatische Blutergüsse beobachteten. Trotzdem hat diese Erscheinung nur wenig Beachtung gefunden, was um so mehr wundern muss, als diese Braunfärbung der Organe schon dem unbewaffneten Auge bei der Obduktion deutlich erkennbar ist. Auf die Bedeutung dieser merkwürdigen Affektion hat erst *v. Recklinghausen*[3]) auf der Naturforscherversammlung zu Heidelberg (1889) besonders hingewiesen und die Bedingungen aufgestellt, unter welchen jene rostbraune Verfärbung, die er mit dem Namen „Hämochromatose“ belegte, zu stande kommt.

Da nun die Hämochromatose in den verschiedensten Abstufungen von hellen, mehr gelbbraunen Farbentönen bis zu einer gesättigten rostbrauneu Verfärbung auftreten kann, ist es nicht immer leicht, die Grenze zwischen echter Hämochromatose und andersgearteten Pigmentierungen zu ziehen. Ich will nur an die braune Atrophie des Herzens, der Leber, der Milz und die dunkle Verfärbung der Schleimhäute als Folge chronisch entzündlicher Processe erinnern. Selbst die Unterscheidung von physiologischen Pigmentierungen dürfte bisweilen Schwierigkeiten bieten. So berichtet *Göbel*[4]), der besonders den Pigmentgehalt der Darmmuskulatur näher untersucht hat und zu dem Resultat gekommen ist, dass derselbe vom 18. Lebensjahr ungefähr proportional dem aufsteigenden Alter zunimmt, dass es bisweilen unmöglich ist, eine beginnende Hämochromatose des Darms von einer normalen Verfärbung desselben zu trennen. Wir dürfen demnach, um das Bild einer echten Hämochromatose in einen engeren Rahmen zu zwingen, nur dann von einer solchen Affektion sprechen, wenn schon makroskopisch eine mehr oder weniger intensive „rostbraune“ Verfärbung der Organe ins Auge fällt und wenn sowohl die mikroskopische wie chemische Untersuchung den Nachweis erbringt, dass die in Frage kommenden Pigmente Abkömmlinge des Blutfarbstoffes mit ihren, unten näher charakterisierten Eigenschaften sind.

Hiernach dürften Fälle ausgesprochener Hämochromatose entschieden zu den selteneren Vorkommnissen gehören. *Göbel* giebt an, unter 460 Sectionen nur 16 mal eine beginnende Hämochromatose, davon

aber keinen einzigen ausgesprochenen Fall konstatiert zu haben. — *Lubarsch*[5]) hat am pathologischen Institut zu Rostock aus einer Reihe von 1250 Sectionen nur 5 mal die genannte Affektion feststellen können, wiewohl bei den Obduktionen ganz besonders auf diese Erscheinung geachtet wurde. *Recklinghausen* konnte aus einem umfangreichen Material 12 Fälle zusammenstellen, darunter allerdings auch solche universeller Hämochromatose.

Zeigt schon die Affektion, was ihre Farbe anlangt, grosse Abweichungen, so treten uns noch grössere Verschiedenheiten entgegen, hinsichtlich ihrer Verteilung auf die innern Organe. Einmal kann sie so ausgedehnt auftreten, dass nicht nur sämtliche innern Organe ergriffen sind, sondern selbst die Wandungen der Capillaren und der Lymphbahnen von Pigment durchtränkt sind, so dass sie sich bis zu ihren feinsten Verzweigungen verfolgen lassen; bald — und das ist das häufigere — befällt sie vornehmlich die Leber, Pankreas, Milz und Darm; bald bleibt sie aber nur auf ein Organ beschränkt. Ist Letzteres der Fall, so scheint der Lymphapparat besonders bevorzugt zu sein. Zwar hat *Hintze*[6]) auf die isoliert vorkommende Hämochromatose des Darms besonders hingewiesen und diese Thatsache an der Hand einiger beweiskräftiger Fälle erwiesen; jedoch ist als sicher anzunehmen, dass, wenn die Hämochromatose überhaupt isoliert auftritt, vornehmlich die Lymphdrüsen befallen werden, die ja bei allen Resorptionsvorgängen gleichsam wie ein Filter arbeiten und das Blutpigment am ehesten retinieren müssen.

Was nun die Ätiologie dieser seltenen Affection

betrifft, so sind hierüber mannigfache, oft weit auseinandergehende Ansichten geäussert worden. Es wurden Erkrankungen, wie **Magenkrebs, perniciöse Anämie, Phthisis pulmonum, chron. Alkoholismus, Morbus maculosus Werlhofii, Diabetes, traumatische Blutergüsse** etc. als Ursachen hingestellt. — Auf den ersten Blick erscheinen die aufgezählten ätiologischen Momente so verschiedenartig, dass es schwer begreiflich ist, wie diese, in ihrem Wesen doch so abweichenden Erkrankungsprocesse das gleiche Bild einer Hämochromatose erzeugen könnten. Sieht man jedoch näher zu, so haben die genannten Affektionen trotz ihrer scheinbaren Verschiedenheit soviel Gemeinsames, dass man sie ganz ungezwungen in zwei Gruppen unterbringen kann. Die erste würde solche Affektionen in sich schliessen, welche mit einer Auflösung roter Blutkörperchen innerhalb der Gefässbahn einhergehen; wo also ein progressiver Kräfteverfall als Folge des Untergangs der Blutkörper das Krankheitsbild beherrscht. Hierin würden Magenkrebs — oder wohl besser Carcinom überhaupt — zu rechnen sein, dann pernic. Anämie, Diabetes, chron. Alcoholismus und Phthisis pulm. In die zweite Gruppe gehören Erkrankungsprocesse, in deren Verlauf es wiederholt zu inneren Blutungen kommt; wo sich also die Zerstörung der roten Blutkörperchen ausserhalb der Gefässbahn vollzieht und das ausgetretene Blutpigment an Ort und Stelle des Blutextravasats seine weitere Umwandlung erfährt. Zu dieser Rubrik wären die im Verlauf des Morb. maculosus auftretenden Blutungen, vornehmlich aber die traumatischen Hämorrhagien zu rechnen. Nicht zu übersehen sind die bis-

weilen reichlichen Blutungen bei carcinomatösen Erkrankungen und bei Phthisis pulm.

Je nachdem nun die Autoren den einen oder andern Entstehungsmodus des Pigments annehmen, haben sie sich in zwei Lager getrennt. *Tillmanns* teilt mit *Orth* die Ansicht, dass innere auf ein Trauma zurückzuführende Blutungen als die Quelle der Pigmentbildung anzusehen sind. So berichtet *Tillmanns*[1]) über einen Fall, bei dem er im Anschluss an eine Beckenfraktur mit ausgedehnter Zerreissung des musc. psoas eine „dunkel- bis ziegelrote" Verfärbung der abdominellen Lymphdrüsen konstatierte, wobei auszuschliessen ist, dass dieselben durch eine direkte Läsion getroffen wurden. Auch an der Leber waren Verfärbungen, wenn auch geringeren Grades, vorhanden.

Schon vor dem genannten Autor hat *Orth*[2]) eine ähnliche Mitteilung gemacht: Es handelte sich um einen Patienten, der bei einem Eisenbahnunfall eine schwere Quetschung beider unteren Extremitäten erlitt. Eine nachfolgende Gangrän machte an der rechten Extremität die Amputation notwendig; während der Operation starb der Patient. Post mortem stellte sich heraus, dass in der rechten Leistengegend eine Lymphdrüse sich ausserordentlich vergrössert und eine dunkle mahagoniähnliche Farbe angenommen hatte. Die mikroskopische Untersuchung ergab, dass an manchen Stellen der Drüse rote Blutkörperchen dicht gedrängt aneinander lagen, während sich an anderen reichliche Pigmentablagerungen nachweisen liessen.

Während nun diese beiden Autoren einen traumatischen Bluterguss als ursächliches Moment ansehen, geht *Hindenlang*[7]) einen Schritt weiter und nimmt

an, dass Blutextravasate überhaupt, mögen sie im Anschluss an ein Trauma oder irgend einen pathologischen Process entstanden sein, zu den nämlichen Erscheinungen führen können. So teilt *Hindenlang* einen, schon durch seine Seltenheit interessierenden Fall von morb. maculos. Werlhofii mit, bei dem er eine massenhafte Pigmentablagerung sowohl in den Lymphdrüsen, in der Leber, im Pankreas als auch in den Nieren beobachtete, die unzweifelhaft auf die multiplen Hämorrhagieen, wie sie im Verlauf der Erkrankung an den unteren Extremitäten auftraten, zurückzuführen sind. Derselbe Verf. berichtet noch von einem zweiten Fall, der einen Patienten betrifft, der an einer Pleuritis tub. litt und später an einer rapid verlaufenden Tuberculose mit Meningitis tub. zu Grunde ging. Bei der Obduktion stellte sich eine nicht unerhebliche Pigmentierung der Bronchialdrüsen heraus, die wohl ungezwungen mit dem vorhanden gewesenen hämorrhagischen Exsudat in Zusammenhang zu bringen ist.

Gegen diese Lehre von der Blutpigmentmetastase haben sich nun aber die späteren Autoren wie *Recklinghausen, Göbel* und *Hintze* aufgelehnt. Gestützt auf die Thatsache, dass in der Mehrzahl ihrer Fälle keine ausreichenden Blutextravasate vorhanden waren, die die bisweilen kollossale Pigmentierung an innern Organe hätten erklären können, vertreten sie die Anschauung, dass das Pigment nicht aus einer Hämorrhagie hervorzugehen braucht, um den Organen die charakteristische braune Farbe zu verleihen, sondern dass es auch intravasculär sich bilden kann bei allen Affektionen, die mit einem reichlichen Zerfall

der Blutelemente innerhalb der Gefässbahn einhergehen. Vornehmlich tritt *Recklinghausen* für diese Annahme ein und weist darauf hin, dass neben den, zu einer Kachexie führenden Erkrankungen ganz besonders dem chronischen Alkoholismus eine hohe Bedeutung als ätiologisches Moment zuzusprechen ist.

Bei der Meinungsverschiedenheit der Parteien dürfte es nun schwer fallen, sich für die eine oder andere Anschauung zu entscheiden. Die grössten Bedenken einen einseitigen Standpunkt einzunehmen, erregt in uns der Umstand, dass wir bei verschiedenen Erkrankungsprocessen neben einer intravaskulären Zerstörung der Blutkörper bisweilen auch ganz erhebliche Blutungen antreffen; wo also gar nicht festzustellen ist, aus welcher Quelle das Pigment stammt. Ich will nur Affektionen wie Magenkrebs, Phthisis pulm etc. erwähnen. — Andrerseits liefern die von *Tillmanns*[1]) und *Orth*[2]) beschriebenen Fälle einen zu eclatanten Beweis ihrer Lehre, als dass man die Entstehung einer Hämochromatose auf Grund eines Blutergusses einfach leugnen könnte! —

Wir werden demnach der thatsächlich zu Grunde liegenden Ursache wohl am nächsten kommen, wenn wir ganz allgemein annehmen, dass die Hämochromatose als ein Folgezustand einer Auflösung roter Blutkörperchen anzusehen ist, ganz gleichgiltig, ob der Process innerhalb der Gefässbahn vor sich geht oder ob er sich in einem Bluterguss abspielt. Voraussetzung ist jedoch, dass der Blutuntergang in massenhafter Weise erfolgt, damit ein genügend grosses Quantum Blutpigment frei wird, um jene charakterische

rostbraune Verfärbung an innern Organen hervorzurufen.

Als Beweis für die Thatsache, dass mehrfache Bedingungen dazu beitragen können, eine Hämochromatose zu erzeugen, mögen hier zwei am Würzburger Patholog.-Institut zur Obduktion gekommene Fälle Platz finden. Bei dem einen waren die Veränderungen auf die Lymphdrüsen allein lokalisiert, während in dem zweiten auch an der Leber und am Pankreas erhebliche Verfärbungen nachweisbar waren:

Fall I.

Wilhelm G. (38 Jahr). **Klinische Diagnose:** Lues II. Intoxicatio alcohol. chron. Insufficientia cordis.

Patholog. anat. Befund: Die Haut an Rumpf und Extremitäten von zahlreichen, schmutzig roten, rundlichen Flecken eingenommen. — Nach der Eröffnung der Bauchhöhle erscheint die mächtig vergrösserte Leber, etwa handbreit den Rippenbogen überragend, auf der Obfl. höckerig und von braunroter Farbe. Die Consistenz ist ausserordendlich derb. — Ebenso erscheint von links her die mächtig vergrösserte Milz, über den Magen gelagert. Sie ist von äusserst weicher Konsistenz, fast fluktuirend, ihre Kapsel ist gerunzelt.

Der Magen und Teile des Darms zeigen schon bei äusserer Inspektion eine schiefrige Verfärbung.

Die Eröffnung der Brusthöhle zeigt die stark geblähten Lungen, deren Ränder das Herz zum Teil überragen. Beide Lungen sind durch Adhäsionen mit der Brustwand verbunden. Die Lungen zeigen bei der Herausnahme eine ziemlich feste Konsistenz; auf Durch-

schnitt sind sie überall lufthaltig. Die Unterlappen hypostatisch, hyperämisch.

Das Herz hypertrophisch; sowohl linker wie rechter Ventrikel in seiner Wandung dicker als normal. Die Klappen sämtlich intakt. Aortenklappen bemerkenswert zart. Muskelfleisch rechterseits von Fett durchwachsen, linkerseits gelb gefleckt.

Nach der Herausnahme der Halsorgane zeigt sich im Bereich des weichen Gaumens ein gangränöser Ulcerationsprocess von ganz ungewöhnlicher Ausdehnung. An den beiden Seiten der Zunge finden sich mächtige Geschwüre, in deren Umgebung die Muskulatur der Zunge sulzig infiltriert und schmutzig grün verfärbt ist. Die Zerstörung der Schleimhaut greift von beiden Zungenrändern auf die Gaumenbögen und den ganzen weichen Gaumen über, welche in ähnlicher Weise schmutzig grün verfärbt erscheinen. Auf der Geschwürsfläche flottieren fetzige Reste der zerstörten Submucosa.

Die Milz ist auf Durchschnitten äusserst blutreich. Die Pulpa fast zerfliessend weich. Die *Malpighi*'schen Körperchen nicht zu sehen. Die Leber knirscht beim Durchschneiden unter dem Messer. Die Schnittfläche ist fein höckerig; die Granula fast überall gleichmässig gross, grau durchscheinend, nur im Centrum leicht rötlich; sie sind umfasst von einem eingesunkenen Bindegewebe. — Die Gallenblase ist erweitert und mit dickflüssiger, dunkelbräunlicher Galle erfüllt. Der Ductus choledochus comprimiert durch grosse Packete geschwellter periportaler Lymphdrüsen, welche auf dem Durchschnitt alle eine dunkelbraune bis ockergelbe Verfärbung zeigen. Auch

die retroperitonealen Lymphdrüsen hinter dem Magen und die mesenterialen Lymphdrüsen zum grossen Teil geschwellt und braun gefärbt.

Die Nieren beiderseits vergrössert, Kapsel sehr leicht abziehbar. Auf der Oberfläche sind die Nieren schmutzig gelb verfärbt. Auf Durchschnitten erscheint die Rinde verbreitert, trüb, stellenweise stark hyperämisch. Die Venensterne alle reichlich gefüllt.

Die Schleimhaut von Magen und Darm fast durchweg schwärzlich pigmentiert. Daneben frischere Darmblutungen vorhanden.

Gehirn ohne Besonderheiten.

Pathol. anat. Diagnose: Oedema et hypostasis pulm. Hypertrophia cordis et degeneratio adip. musc. cordis. Intumescentia lienis. Intumescentia hepatis. Cirrhosis hepatis pigmentosa. Gastritis, Enteritis chron. Nephritis chron. parenchym. — Ulcerationes gangraenosae glossae et palati mollis. **Hämochromatosis glandul. retroperiton. praecipue periportalium.**

Makroskopischer Befund der Lymphdrüsen.

Schon dem unbewaffneten Auge fällt eine gelbbraune bis rostbraune Verfärbung der Lymphdrüsen auf. Und zwar erscheint vornehmlich die Drüsensubstanz pigmentiert, während merkwürdigerweise der Hilus der Drüsen nur wenig verändert ist. Von der Schnittfläche lässt sich eine intensiv braun gefärbte, körnige Masse mit dem Messer abstreifen. Auch das Fettgewebe, in welches die Drüsen eingebettet sind, hat an manchen Stellen eine leicht gelbbräunliche Verfärbung angenommen.

Mikroskopischer Befund.

Bei schwacher Vergrösserung sind die meisten Lymphdrüsen derart mit rostbraunem Farbstoff infiltriert, dass von dem eigentlichen lymphatischen Parenchym wenig mehr zu sehen ist und nur die bindegewebigen Trabekel sich aus den Pigmentmassen deutlich abheben. An den Stellen geringerer Pigmentinfiltration ist es überaus deutlich, dass zunächst die Lymphsinus — vor allem die Randsinus, dann auch die übrigen sinuösen Gänge — von dem Pigment besetzt werden. Erst bei weiter zunehmender Pigmentablagerung werden auch die Follikel und Follikulärstränge von dem Farbstoff ganz und gar eingenommen. Das Pigment tritt durchweg in rundlichen Anhäufungen auf, die der Grösse nach beträchtlich wechseln, teils nicht viel grösser wie Lymphkörperchen sind, teils in den grösseren Exemplaren die Lymphkörper um ein Mehrfaches an Grösse übertreffen. — Die genauere mikroskopische Untersuchung der rundlichen Pigmenthäufchen ergiebt, dass innerhalb einiger derselben ein kleiner, rundlicher Kern nachzuweisen ist, sodass jedenfalls das Pigment zunächst von leucocytären Wanderzellen aufgenommen, also intracellulär enthalten sein dürfte. Die grösseren rundlichen Pigmenthäufchen sind wohl durch Zusammentritt einer Mehrzahl von pigmentierten Leucocyten entstanden. Dabei ist freilich zu bemerken, dass mit der zunehmenden Pigmentaufnahme die Kerne der Leucocyten wohl zu Grunde gehen. Aber das dürfte jedenfalls zunächst sicher sein, dass das Pigment primär in Zellen enthalten und erst nach Zerfall derselben frei wird. Die überall durchgeführte rundliche Pigmentanhäu-

fung spricht hierfür aufs deutlichste. — Die Beschaffenheit des Pigments ist die des Hämosiderins d. h. es bildet der Farbstoff kleinere und grössere unregelmässige Körnchen von gelbbraunem Glanze. Der Eisengehalt des Pigments wurde durch die bekannten Reaktionen erwiesen: Bei Behandlung mit Ferrocyankalium und Salzsäure nahm das ganze Präparat eine diffuse, grünlich-blaue Färbung an. — Wie vorhin schon erwähnt, kommen bei der Pigmentierung nach den Lymphsinus die Follikel und Follikularstränge an die Reihe, während das bindegewebige Trabekelsystem von der Pigmentinfiltration nur ganz spärlich befallen ist, indem sich in den interfascikulären Gewebsspalten pigmentierte Leucocyten verbreiten. Von den Lymphdrüsen greift die Pigmentierung in einzelnen Ausläufern auch auf das periglanduläre Fettgewebe über. Hier kann man kleinere Lymphgefässe gelegentlich mit pigmentierten Wanderzellen ganz erfüllt vorfinden.

Epikrise.

Im vorliegenden Fall handelt es sich also um einen Patienten, der dem chron. Alkoholismus ergeben war und schliesslich an den Folgen desselben, an einer Herzinsufficienz zu Grunde ging. Es bestätigt dieser Fall die Thatsache, die schon *Recklinghausen* betont hat, dass die Alkoholintoxikation als wesentliches Moment bei der Entstehung einer Hämochromatose in Betracht kommt. Um das Zustandekommen einer solchen zu erklären, haben wir uns demnach vorzustellen, dass die schädlichen Einflüsse des Alkohols sich nicht nur darauf beschränken, degenerative Processe an lebenswichtigen Organen, wie etwa am Herzen hervor-

zurufen, sondern dass der Alkohol auch in hohem Masse zerstörend auf die Blutelemente einwirkt. Es ist also einmal die Quelle des Pigments auf einen intravaskulären Blutzerfall zurückzuführen. Andrerseits weisen die an der Schleimhaut des Magens und Darmkanals angetroffenen schiefrigen Verfärbungen darauf hin, dass an diesen Organen schwere Circulationsstörungen Platz gegriffen hatten, die zu oft sich wiederholenden Blutungen geführt haben. Neben diesen Residuen alter Hämorrhagieen waren auch frischere Blutextravasate im Darmtraktus nachweisbar. — Es ist nicht zu bezweifeln, dass ein ganz erheblicher Anteil des gebildeten Pigments auch auf diese Hämorrhagieen zurückzuführen ist, um so mehr als gerade die retroperitonealen Lymphdrüsen hinter dem Magen, die portalen und die mesenteriellen Lymphdrüsen massenhaft Pigment in sich aufgenommen haben, das ihnen durch das Lymphsystem (Wanderzellen) von den genannten Organen aus zugeleitet wurde.

Fall II.

Georg Julius Sch. (56 Jahr.) Da hier die genauen anatom. patholog. Daten nicht von besonderem Belang sein dürften, sei nur die **patholog. anat. Diagnose** wiedergegeben:

Emphysema et Oedema pulm. Dilatatio cordis. Adipositas et degeneratio adip. cordis. Residua endocard. veli Aortae. Sclerosis art. coron. cordis. Icterus. Ascites. Cirrhosis pigmentosa et Carcinomatosis diffusa hepatis. Thrombosis venae cavae et venae portae. Cirrhosis pigm. pancreatis et infiltratio carcinom. Gastritis chron. Intumescentia lienis. Hypertrophia re-

num. Nephritis subacuta parenchym. Infarctus inveterat. cum hydronephrosi renis dextri. **Hämochromatosis gland. portal. et retroperiton.**

Makroskopischer Befund.

Der hier allein interessierende Befund an Lymphdrüsen, Leber und Pankreas war kurz folgender: Die portalen nnd die hinter dem Magen gelegenen, das Pankreas umgebenden Lymphdrüsen waren alle geschwellt, teilweise zu unförmlichen Packeten zusammengetreten und zeichneten sich durch eine intensiv rostbraune Farbe aus. Reste normalen Drüsenparenchyms waren mit blossem Auge nicht zu erkennen. — Die Leber erschien mächtig vergrössert. Ein graubräunliches Bindegewebe, das in diffuser Hyperplasie durch das ganze Organ entwickelt war, umschloss kleinere und grössere Abteile des Leberparenchyms, das eine intensiv ziegelrote bis rostbraune Farbe aufwies. Diese Abteile erhoben sich als feine Granula, etwas über der Schnittfläche. Auf umfangreiche Strecken war das Leberparenchym diffus von milchigen Krebsmassen durchsetzt. Die Carcinomzellen schienen die Lebergewebsinseln, welche sich von dem hyperplastischen Bindegewebe eingeschlossen fanden, selbst besetzt zu haben, wobei dann das cirrhotische Bindegewebe das alveoläre Stroma für das Carcinom abgab; wenigstens erschienen die Carcinomkörper in derselben Form wie die erhaltenen Abteile des Lebergewebes, als Granula, innerhalb des hyperplastischen Bindegewebes. Bemerkenswert war, dass die Carcinomgranula häufig, ebenso wie das sie umschliessende Bindegewebe schwärzlich braun pigmentiert erschienen.

Eine fast das gesamte Gebiet der Vena porta einnehmende krebsige Thrombose komplicierte das Bild. — Das Pankreas war diffus carcinomatös infiltriert, dunkel- bis rostbraun pigmentiert, das interstitielle Bindegewebe stark vermehrt und zwar in ähnlich diffuser Weise wie in der Leber.

Mikroskopischer Befund.

In diesem Fall verhält sich die Pigmentierung der Lymphdrüsen ganz ähnlich wie im ersten Fall. Auch hier sind vorzugsweise die Sinus pigmentiert und später erst die eigentliche lymphoide Substanz. Ganze Abschnitte der Lymphdrüsen sind in eine zusammenhängende Pigmentmasse verwandelt, innerhalb welcher man die Struktur der Lymphdrüsen nur noch an einer abwechselnd hellen und dunkleren Zeichnung erkennt; die helleren Stellen entsprechend der Follikularsubstanz, die dunkleren den Lymphsinus. An diesen Präparaten ist es noch deutlicher, als an denen des ersten Falls, zu erweisen, dass das Pigment zunächst in Wanderzellen eingeschlossen ist. Die kleinsten rundlichen Pigmenthäufchen stellen nichts anderes dar als über und über mit Pigment beladene Wanderzellen. Auch in diesem Fall fällt die Reaktion auf Eisen ganz in derselben Weise positiv aus wie im ersten Fall.

In der Leber ist das reichlich vorhandene Pigment, innerhalb der krebsigen Infiltrate vorwiegend in dem hyperplastischen Bindegewebe angehäuft. Es ist hier ebenfalls unregelmässig körnig, aber nicht rostbraun, sondern dunkel- bis schwarzbraun und liegt ebenfalls in Zellen eingeschlossen, welch' letztere oft

die Spalten des Bindegewebes reichlich durchsetzen. Auch in stabilen Bindegewebszellen findet es sich abgelagert; anscheinend sogar auch innerhalb der Bindegewebsfibrillen selbst. Gegenüber den Pigmenten, die in den Lymphdrüsen angetroffen wurden, fällt hier, abgesehen von der Farbe, die bedeutendere Grösse und die viel unregelmässigere Gestalt der einzelnen Pigmentkörner auf. Besonders reichlich findet sich das Pigment angehäuft in der Umgebung zerfallener Partieen des Lebergewebes, welche zwischen die carcinomatösen Infiltrationen gefasst sind oder im Bereich solcher Bezirke, in welchen das Leberparenchym selbst eine krebsige Infiltration erleidet. Hier sind Carcinomzellen wie Leberzellen reichlich pigmentiert und weiterhin zu Pigmenthäufchen aufgelöst und zerfallen. An vielen Stellen gesellen sich zu diesen zerfallenden Massen Leucocyten hinzu, welche sich mit der Resorption des Pigments befassen. Hier ist also der Zusammenhang der Pigmentierung mit dem Zerfall und der Auflösung der Lebersubstanz sehr klar.

Im Pankreas liegen die Verhältnisse ähnlich; auch hier ist das hyperplastische Bindegewebe vor allem von der Pigmentinfiltration heimgesucht, ferner aber auch die hier vorhandenen Carcinomknoten und die vom Carcinom besetzten und in Auflösung begriffenen Pankreasläppchen selbst.

Epikrise.

Als Hauptkrankheit, an welcher der Patient zu Grunde ging, erscheint in diesem Fall ein diffuses Lebercarcinom von solcher Ausdehnung, dass es eine vollständige Thrombose der Pfortader und der Vena cava zur Folge hatte. Daneben hatten sich auch be-

reits ganz erhebliche, metastatische Krebsknoten im Pankreas etabliert. Was nun aber ganz besonders an diesem Krankheitsbild interessiert, ist die Komplikation sowohl des Leber- wie Pankreascarcinoms mit den ausgesprochenen Veränderungen einer Cirrhosis pigmentosa. Fragt man sich nun nach der Herkunft des massenhaft in den genannten Organen abgelagerten Pigments, so wird man sich auch hier nicht entschliessen können, eine Quelle allein anzunehmen, aus welcher das Pigment stammt; vielmehr werden auch hier verschiedene Bedingungen zusammengewirkt haben. Einmal ist unstreitig ein wesentlicher Anteil des Pigments auf einen intravaskulären Blutzerfall zurückzuführen; ist es doch erwiesen, dass gerade bei carcinomatösen Erkrankungen der Schwund der roten Blutkörperchen innerhalb der Gefässbahn ein äusserst hochgradiger ist. Andrerseits — und das ist das Wichtigste und wohl auch Naheliegendste — ist die Pigmentbildung sicherlich mit den Veränderungen in Zusammenhang zu bringen, die sich an der Leber und dem Pankreas selbst abgespielt haben. Es lässt sich leicht denken, dass das Carcinom bei seinem Fortschreiten mit der Zerstörung des Gewebes auch zahlreiche Gefässe arrodieren und zu erheblichen Blutungen führen muss. Bei der ungewöhnlichen Ausdehnung, die das Carcinom über das Organ genommen, ist es daher erklärlich, dass massenhafte Blutungen erfolgt sind, die als die hauptsächliche Bildungsstätte des Pigments anzusehen sind.

Bevor wir nun auf den eigentlichen Resorptionsmechanismus, der die Verteilung der Pigmente an die innern Organe bewerkstelligt, näher eingehen, dürfte

es von Interesse sein zu untersuchen, welche Umwandlungen das Blutpigment, nachdem es frei geworden, erfährt und in welcher definitiven Gestalt es in den Organen zur Ablagerung kommt. Zunächst wollen wir die Veränderungen verfolgen, welche sich in einem innern Bluterguss abspielen:

Schon so mancher hat an seinem eigenen Körper Gelegenheit gehabt, zu beobachten, welch' eigentümlich wechselnde Verfärbungen sich an der äussern Haut im Anschluss an heftige Contusionen entwickelten. Mannigfache Vermutungen sind über die Entstehung dieses bunten Farbenspiels aufgestellt worden, aber erst verhältnissmässig spät, durch *Breschet*[8] ist der exakte Nachweis geliefert worden, dass ausgetretenes, in die Gewebe hineingepresstes Blut als die Quelle der Pigmentbildung anzusehen ist. Nach ihm haben zahlreiche Autoren die Bildung des Pigments studiert, unter welchen besonders *Rokitansky*[9] zu erwähnen ist und vor allen *Virchow*,[10] der erst dieser Lehre das eigentliche Fundament gegeben hat.

Rokitansky[9] nimmt an, dass das Hämoglobin, sobald es aus den roten Blutkörperchen ausgetreten ist, von praeexistierenden, kernhaltigen Zellen aufgenommen wird und in denselben die Umwandlung in Pigment erfährt.

Virchow[10] gelangte auf Grund zahlreicher Versuche zu dem Ergebniss, dass das Hämoglobin aus den roten Blutkörperchen austritt, in das umliegende Gewebe diffundiert, „um durch eine spätere Differenzierung sowohl innerhalb als ausserhalb von Zellen sich wieder in Körner und Krystalle zu sammeln.“ — Ausser diesem Entstehungsmodus giebt *Virchow* die

Möglichkeit zu, dass die Blutkörperchen direkt zu Conglomeraten zusammen treten und ihr Hämoglobin vereinigen können, um denselben Umwandlungsprocess in Körner und Krystalle durchzumachen.

Dieser Ansicht, welche zahlreiche Anhänger gefunden hat, steht die Auffassung *Langhans*[11] gegenüber, welcher jede Trennung des Blutfarbstoffs von den Blutkörperchen also jede extracelluläre Pigmentbildung leugnet, sondern annimmt, dass die roten Blutkörperchen vollkommen intakt von kontraktilen Zellen aufgenommen und in ihrem Innern zu Pigmentkörnchen umgewandelt werden. Erst sobald diese pigmenthaltigen Zellen der fettigen Degeneration anheimfallen und zu Grunde gehen, wird nach ihm das Pigment frei, löst sich in immer feinere Körnchen auf, um schliesslich, fein zerstäubt, eine diffuse Infiltration des Gewebes mit Farbstoff hervorzurufen.

Neuerdings war es *Cordua*,[12] der in einer experimentellen Arbeit auf die Frage der Pigmentbildung wieder näher eingegangen ist und im Allgemeinen auf die Theorie *Virchows* zurückkommt. Während nun *Langhans* seine Versuche so anstellte, dass er künstliche Blutgerinnsel den Untersuchungstieren unter die Haut brachte, injicierte *Cordua* flüssiges Blut und beobachtete Schritt für Schritt die sich in demselben einstellenden Veränderungen. Auf Grund zahlreicher, sorgfältig untersuchter Blutproben kam er zu dem Resultat, dass schon sehr bald nach der Injektion eine Auslaugung der Blutkörper, also ein Austreten des Blutfarbstoffs aus seinen Zellen eintrat und dass eigentümliche, farblose, in Gestalt rundlicher Scheiben auftretende Gebilde resultierten, die als nichts

anderes als abgeblasste rote Blutkörperchen aufzufassen sind und mit Recht ihre alte Bezeichnung „Schatten“ verdienen. Zwar hält *Langhans* diese Zellen für eine postmortale Erscheinung, jedoch beweist der Umstand, dass *Cordua* seine Versuche an einem lebenden Tiere anstellte und diesem unverändertes, tierisches Blut von derselben Species transfundierte, genugsam, dass diese Zellen als intra vitam entstanden anzusehen sind. Als weiteren Beweis für die extracelluläre Pigmentbildung führt *Cordua* an, dass es ihm zufällig gelang, im Anschluss an eine Oberschenkelfraktur Hämatoidinkrystalle in Fettzellen eingeschlossen nachzuweisen, woraus also hervorgeht, dass der Farbstoff, erst nachdem er frei geworden, sich in die Fettzelle imprägniert hat. — Weiter stellte *Cordua* fest, dass contraktile Zellen, wie sie *Langhans* annimmt, erst verhältnismässig spät in der Umgebung des Blutextravasats auftraten, erst nachdem das Pigment schon längst aus der Zelle ausgetreten und sich in Form von Körnchen oder Krystallen abgelagert hatte; dass also eine aktive Rolle bei der Bereitung des Pigments diesen Zellen nicht zuzusprechen ist. — Aus alledem geht nun hervor, dass die alte *Virchow*'sche Theorie trotz ihrer lebhaften Bekämpfung ihre Richtigkeit behält.

Es sind nun zwei durchaus verschiedene Formen, in welche sich das Blutpigment umbilden kann. Einmal kann es in Gestalt zierlicher, rhombischer Krystalle von gelbroter Farbe auftreten oder in Form vereinzelter oder zu Büscheln verbundener Nadeln, als sogen. Hämatoidin. Während nun *Virchows* Vorgänger in diesen Krystallen die verschiedensten Gebilde wie

blutig gefärbte Cholestearinkrystalle oder Fett- oder sogar Trippelphosphatkrystalle erblickten, hat er in ihnen zuerst krystallisiertes Blutpigment erkannt. Die später angestellte chemische Analyse hat denn auch die Erkenntnis *Virchows* bestätigt und gezeigt, dass das Hämatoidin in seiner elementaren Zusammensetzung eine enge Verwandtschaft mit dem Hämoglobin der Erytrocyten besitzt, dass es sich aber, abgesehen von seiner grösseren Widerstandsfähigkeit gegen gewisse Lösungsmittel wie Aether, Essigsäure etc. besonders durch seinen Mangel an Eisengehalt von letzterem unterscheidet. — Man trifft das Hämatoidin vornehmlich in den centralen Partieen eines in Umwandlung begriffenen Blutherdes an; so, recht häufig in hämorrhagischen Infarkten, an „apoplektischen" Narben der Hirnsubstanz, ferner in abgestorbenen, längere Zeit im Uterus retinierten Föten; kurz, überall da, wo die Lebensfähigkeit des Gewebes auf ein Minimum herabgesetzt oder vollkommen erloschen ist.

Was nun das zweite Umwandlungsprodukt des Hämoglobins betrifft, so tritt dieses niemals in Krystallform auf, sondern für gewöhnlich in Gestalt bald gröberer oder feinerer unregelmässiger Körnchen. Dieses, als Hämosiderin bezeichnete Pigment zeigt einen mehr dunkelbraunen Farbenton und ist, worauf *Perls* besonders hingewiesen hat, gegenüber dem Hämatoidin durch seinen Eisengehalt charakterisiert. Dass dieser Eisengehalt ein unerwartet hoher sein kann, darauf hat besonders *Kunkel* aufmerksam gemacht, der in einer braun verfärbten Lymphdrüse jenes bereits erwähnten Falles von Morb. mac. Werlhofii 22,5% Eisen nachweisen konnte, während das reine Hämo-

globin nur etwa 0,6% enthält. Ihrer chemischen Constitution nach hält *Kunkel* die Pigmentkörnchen für ein Eisensalz und zwar für das unlösliche Eisenoxydhydrat, das frisch gefällt ganz dieselben Körnchen darstellen soll. — Während man nun das Hämatoidin mehr in den centralen Partieen eines in Pigmentmetamorphose befindlichen Blutherdes antraf, nimmt das eisenhaltige Pigment mehr die peripheren Zonen eines solchen ein. *Quincke* hat zuerst bemerkt, dass diese beiden Pigmentformen räumlich getrennt vorkommen, wenn sie auch hier und da in einander übergreifen. Es müssen also gewisse Bedingungen vorliegen, die bald die Entstehung des einen bald die des andern Pigments zulassen. Durch die Untersuchungen, welche *Thoma*[13]) mit *Panski* darüber angestellt haben, ist es wahrscheinlich geworden, dass der Sauerstoffgehalt des umliegenden Gewebes von erheblichem Einfluss auf diese Differenzierung der Pigmente ist, indem in einer sauerstoffreichen Umgebung, in der sich lebhafte Oxidationsvorgänge abspielen, Hämosiderin entsteht, während sich in abgestorbenen, sauerstoffarmen Gewebsteilen Hämatoidinkrystalle ablagern. Aus diesem verschiedenen Verhalten der Pigmente lässt sich leicht die Thatsache erklären, dass das Hämosiderin, weil es einer Resorption beständig ausgesetzt ist, viel reichlicher an innern Organen angetroffen wird als das einer Resorption schwer zugängliche Hämatoidin.

Neuerdings hat *Recklinghausen* in seiner Abhandlung über Hämochromatose auf einen weiteren Farbstoff hingewiesen, der weder mit dem Hämatoidin noch mit dem Hämosiderin zu identifizieren ist. Es

handelt sich um ein äusserst feinkörnig auftretendes Pigment, das eine gallenbraune Farbe zeigt, niemals krystallinisch auftritt aber auch niemals die Eisenreaktion giebt. Man findet es in Fällen universeller Hämochromatose vornehmlich innerhalb der glatten Muskelfasern abgelagert und zwar besonders gern in den Wandungen der kleinen Arterien bis herab zu den kleinsten Capillaren, sodass sich selbst letztere infolge ihrer Verfärbung leicht verfolgen lassen; auch innerhalb des lockeren Bindegewebes lässt es sich häufig nachweisen. — Wegen seiner eigentümlichen Eigenschaften hat *Recklinghausen* obiges Pigment als ein besonderes, eigenartiges hingestellt und es mit dem Namen „Hämofuscin" belegt. Nach seiner Ansicht ist es aber nicht als ein Abkömmling des Hämosiderins aufzufassen, da man sonst überall dort, wo sich Hämofuscin findet, also in den glatten Muskelzellen, auch das eisenhaltige Hämosiderin antreffen müsste, wo aber letzteres fast ausnahmslos fehlt. — Das Pigment rein darzustellen, seine chemische Zusammensetzung zu bestimmen, ist bisher noch nicht gelungen.

Nachdem wir nun die Pigmentmetamorphose eines Blutherdes genauer verfolgt, die Umwandlungsprodukte selber näher kennen gelernt haben, dürfte sich die Frage eröffnen, was denn mit diesen Residuen einer Blutung geschieht, auf welchem Wege sie entfernt und wo die endgiltige Lagerstätte dieser Stoffe zu suchen ist. — Oft noch nach Jahren lässt sich aus einer gelben, braunen oder schwärzlichen Verfärbung des Gewebes der Schluss ziehen, dass einmal an dieser Stelle eine Blutung stattgefunden hat. Es ist demnach

ein nicht zu unterschätzender Teil des Pigments von dem Gewebe selbst aufgenommen und in ihm retiniert worden. Doch wie lässt sich der Verbleib der übrigen Pigmentmassen erklären, da doch keinesfalls die Pigmentablagerungen im Gewebe als die alleinigen Reste eines bisweilen recht erheblichen Blutextravasats zu deuten sind? Darüber herrscht nun im Allgemeinen die einmütige Ansicht, dass der grössere Teil der umgebildeten Farbstoffe von amöboiden, von der Umgebung her einwandernden Zellen aufgenommen wird, welche, vom Lymphstrom ergriffen, schliesslich an entfernter liegenden Organen abgelagert werden.

Dass nun gerade der Lymphapparat die Aufgabe übernimmt, Fremdkörper in sich aufzunehmen und weiterzuschaffen, dafür hat *Virchow* zuerst den Beweis geliefert, indem er bei Tättowirten zahlreiche Zinnober- resp. Kohlenpartikelchen in die Lymphdrüsen nachweisen konnte. Durch zahlreiche Experimente ist die Thatsache auch später bestätigt worden. So fand *Recklinghausen* nach Infusion künstlich gefärbter Flüssigkeiten in die Bauchhöhle die zunächst liegenden Lymphdrüsen von dem betreffenden Farbstoff durchtränkt. *Böhm*, welcher Zinnober in die Gelenkhöhlen injicierte, traf diese Substanz in den nächstgelegenen Lymphdrüsen an. *Slavjansky* konnte inhalierten Zinnober in den Lymphdrüsen des Lungenhilus nachweisen. Auch das Verhalten des Syphilisgiftes, die Retention von keimfähigen Geschwulstteilen etc. dürften ein Analogon zu obiger Annahme sein.

Worin liegt nun die Ursache, die den Lymphdrüsen eine so ausgiebige Retention corpuskulärer Elemente ermöglicht? Ein Blick auf den anatomischen

Bau und das Verhalten dieser Organe wird darüber leicht Aufschluss verschaffen. — Die Lymphbahnen der Drüse sind nicht als offene, frei mit einander communicierende Kanäle aufzufassen, die eine ungehinderte Passage von Fremdkörpern zulassen, sondern sie sind in ihrem Innern von einem äusserst feinen, zierlichen Maschenwerk von Bindegewebsfäden durchflochten, sodass alle Körper, die diese Bahnen durchlaufen, gleichsam einem Filtrationsprocess unterworfen werden. Doch ist diese Fähigkeit der Lymphdrüsen nur dann eine unbegrenzte, wenn es gilt, ganz geringfügige Mengen fremdartiger Stoffe in sich aufzunehmen. Tritt jedoch die Resorption, wie etwa nach grösseren Blutergüssen, so massenhaft auf, dass die Drüse gleichsam überschwemmt wird und die fremden Massen nicht mehr bewältigen kann, so wird der Widerstand, den diese feinen Bindegewebsfäden entgegensetzen, sehr leicht gebrochen werden, sodass die fremden Substanzen ungehindert die Lymphbahnen passieren und ihren Weg fortsetzen können. Auf diese Weise lässt sich die Thatsache erklären, dass nach stärkeren Blutergüssen auch in entfernter gelegenen Organen wie Leber, Pankreas etc. noch ganz erhebliche Ablagerungen von Pigment anzutreffen sind. In ihrer physiologischen Bedeutung sind demnach die Lymphdrüsen als eine Schutzmassregel aufzufassen, gleichsam als ein Wall, der die dem Organismus drohenden Gefahren zurückhält!

Nachdem wir nun den auf dem Lymphstrom sich abspielenden Resorptionsprocess genauer verfolgt haben, dürften wir unsern Blick auf den zweiten Resorptionsmodus werfen, der sich innerhalb der Blutbahn vollzieht und einen erheblich einfacheren Vorgang dar-

stellt. — Der Ausgangspunkt für die Pigmentbildung ist auch hier in der Auflösung der roten Blutkörperchen zu suchen, wie wir sie bereits als Begleiterscheinung aller, mit einem zunehmenden Kräfteverfall einhergehenden, Erkrankungen geschildert haben. Auch hier macht das ausgetretene Hämoglobin dieselbe Pigmentmetamorphose durch, doch ist der Weg, auf welchem diese Produkte zur Ausscheidung kommen, weit einfacher, indem die Farbstoffe direkt von dem Blutstrom erfasst werden und an den innern Organen zur Ablagerung kommen.

Während nun bei dem erstgenannten Resorptionsmodus vorwiegend die Lymphdrüsen mit Pigment beladen wurden und erst in zweiter Linie die innern Organe, weil sie ja nur die Pigmentreste erhielten, die die Drüsen nicht mehr beherbergen konnten, tritt hier eine mehr gleichmässige, selten auf ein Organ allein beschränkte Pigmentablagerung ein. Aus dieser Thatsache lässt sich vielleicht der Schluss ziehen, dass, sobald die Lymphdrüsen die vornehmliche Lagerstätte des Pigments sind, die Quelle der Pigmentbildung in einem innern Bluterguss zu suchen ist, dass dagegen, sobald eine mehr ausgebreitete Pigmentierung an Organen wie Leber, Pankreas, Darm etc. vorherrscht, ein intravaskulärer Blutzerfall als Ursache anzunehmen ist.

Zum Schlusse sei es mir erlaubt, Herrn Privatdocenten Dr. Borst für die freundliche Überlassung des Materials und die Anleitung zu dieser Arbeit meinen wärmsten Dank auszusprechen, sowie Herrn Geheimrat Rindfleisch für die Übernahme des Referats.

Literatur.

1. *Tillmanns*, Archiv der Heilkunde. Interessante Veränderungen der Leber und abdominellen Lymphdrüsen nach Traumen.
2. *Orth*, Arbeit aus dem pathol. Institut in Göttingen (1893).
3. *v. Recklinghausen*, Über Hämochromatose. Tageblatt deutscher Naturforscher und Ärzte in Heidelberg. Sitzung vom 19. Sept. 89.
4. *Göbel*, Über Pigmentablagerung in der Darmmuskulatur. Virch. Arch. Bd. 136.
5. *Lubarsch*, Sitzungsberichte der naturforschenden Gesellschaft zu Rostock 1894.
6. *Hintze*, Über Hämochromatose des Darms. Virch. Arch. Bd. 139.
7. *Hindenlang*, Pigmentinfiltration von Lymphdrüsen und anderen Organen in einem Fall von Morbus macul. Werlhofii. Virch. Arch. Bd. 79.
8. *Breschet*, die patholog. Pigmente. Virch. Arch. Bd. I.
9. *Rokitansky*, Allgem. pathol. Anatomie.
10. *Virchow*, Virch. Arch. Bd. I.
11. *Langhaus*, Beobachtungen über Resorption von Blutextravasaten und Pigmentbildung in denselben. Virch. Arch. Bd. 49.
12. *Cordua*, Über den Mechanismus der Resorption von Blutergüssen. Rostock 1876.
13. *Thoma*, Allgem. pathol. Anatomie.
14. *v. Recklinghausen*, Deutsche Chirurgie. Allgem. Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung.
15. *Birch-Hirschfeld*, Lehrbuch der pathol. Anatomie.